

## 瑞芬太尼酸的波谱数据和结构确证

张楠, 庄玲华

南京工业大学化学与分子工程学院, 江苏 南京 211816

**摘要** 瑞芬太尼是一类新型、理想、手术中常用的一种麻醉镇痛药, 具有起效迅速、半衰期短、易于控制、术后苏醒快等优点, 进入人体后以肾脏代谢为主, 经脱脂代谢后, 形成羧酸代谢物, 即瑞芬太尼酸, 因此对瑞芬太尼及其代谢物瑞芬太尼酸的结构研究很有必要。目前文献只有对原型药物的结构研究, 而其代谢物瑞芬太尼酸的结构研究未见报道。建立了紫外吸收光谱法、红外吸收光谱法、核磁共振波谱法(包含 $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HMBC 和 DEPT)以及质谱方法对瑞芬太尼酸的结构信息进行了鉴别研究。其中紫外吸收光谱显示瑞芬太尼酸的芳香结构和共轭体系信息, 在紫外末端附近与 254.0 nm 附近有最大吸收, 分别与该物质  $E_2$  和 B 带相对应, 说明分子中存在苯环特征结构。采用溴化钾压片法制备瑞芬太尼酸样品, 进行红外光谱测试, 红外吸收光谱显示各个官能团的特征吸收峰, 均与瑞芬太尼酸结构中的主要官能团相一致。利用 NMR 波谱法(包含 $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HMBC 和 DEPT)对瑞芬太尼酸所有的 $^1\text{H}$  NMR 和 $^{13}\text{C}$  NMR 信号进行了全面归属。通过正离子检测模式进行质谱分析, 检测到质荷比( $m/z$ )为 362.98, 331.02, 303.10 和 259.09 等碎片离子峰, 此检测结果与瑞芬太尼酸的分子量相一致, 且与瑞芬太尼酸的结构特征相对应。结合光谱法等多种谱学技术可有效解析瑞芬太尼酸的波谱学数据, 并确证其结构。结果表明: 多种谱学数据显示与瑞芬太尼酸的结构相一致, 可用于瑞芬太尼酸的结构研究, 并为其质量及纯度研究提供参考。

**关键词** 瑞芬太尼酸; 紫外吸收光谱; 红外吸收光谱; 核磁共振; 归属; 质谱; 结构确证

**中图分类号:** O657.33 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3964/j.issn.1000-0593(2020)07-2059-07

## 引言

瑞芬太尼酸(remifentanil acid), 为瑞芬太尼的主要羧酸代谢产物, 化学名 4-(甲氧羰基)-4-(N-苯基丙酰胺基)-1-哌啶丙酸, 分子结构见图 1。瑞芬太尼是由葛兰素史克集团公司开发的一个麻醉镇痛药, 于 1996 年 8 月首次在德国上市, 是六氢吡啶的衍生物, 具有起效迅速、镇痛效能强、安全使用无蓄积、不良反应小等特点, 是一个较为理想的麻醉镇痛药<sup>[1-7]</sup>。目前, 国内外关于瑞芬太尼及瑞芬太尼酸的研究主要集中在其药效和临床研究, 文献[8-9]报道了瑞芬太尼的质量研究进展, 而在其波谱学方面只有盐酸瑞芬太尼的核磁共振氢谱和碳谱数据<sup>[10]</sup>, 但瑞芬太尼酸的完整波谱数据及结构确证尚未见报道。本文采用红外吸收光谱(infrared spectroscopy, IR)、紫外吸收光谱(ultraviolet spectroscopy, UV)、核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)(包括 $^1\text{H}$

NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HMBC 和 DEPT)波谱、质谱(mass spectrometry, MS)等谱学技术, 对瑞芬太尼酸的波谱学数据和结构进行了详细解析, 并对其结构进行了确证。这些数据均未见有文献报道。

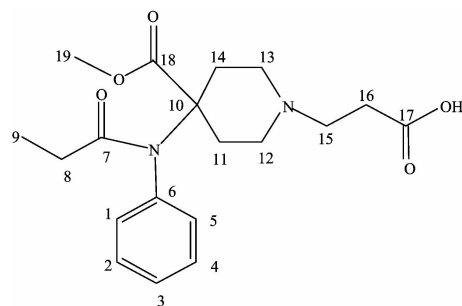


图 1 瑞芬太尼酸的结构式

Fig. 1 Chemical structure of remifentanil acid

收稿日期: 2019-06-25, 修订日期: 2019-10-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(21706127)资助

作者简介: 张楠, 女, 1987年生, 南京工业大学化学与分子工程学院实验师

e-mail: zhangnan1015@njtech.edu.cn

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

Shimadzu UV-2410 紫外光谱仪(日本岛津制作所)。Jasco FT/IR-4100 红外光谱仪, 溴化钾(KBr)压片(日本佳司科公司)。Thermo Finnigan TSQ Quantum 质谱联用仪(美国赛默飞世尔科技公司)。Bruker AV-500 型核磁共振仪(内标: 四甲基硅烷, TMS)(德国布鲁克公司)。

氘代二甲基亚砜(DMSO- $d_6$ , 美国剑桥同位素实验室公司)。甲醇(色谱纯, 德国默克公司)。其他试剂为分析纯。实验用水为去离子水。

瑞芬太尼酸样品为白色结晶粉末, 易溶于稀酸、甲醇。利用高效液相色谱仪(high performance liquid chromatography, HPLC)测定瑞芬太尼酸样品纯度为 99.88%, 符合结构确证所需纯度。

### 1.2 方法

$^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HMBC 和 DEPT 谱均在 Bruker AV-500 型核磁共振仪上测定, 采用直径 5 mm 的 NMR 样品管, 配备 5 mm QNP 反向探头检测, 以 TMS 为内标( $\delta_{\text{H}}$  0.00,  $\delta_{\text{C}}$  0.0), DMSO- $d_6$  为溶剂, 实验温度为 25  $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR 的工作频率为 500.15 MHz, 谱宽为 5 387.95 Hz;  $^{13}\text{C}$  NMR 的工作频率为 125.78 MHz, 谱宽为 30 303.05 Hz。DEPT 谱的工作频率和谱宽与  $^{13}\text{C}$  NMR 相同。二维核磁谱包括 2D 梯度场  $^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HSQC 及  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HMBC 谱, 采用标准脉冲程序。 $^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY 谱的  $F_2$  维( $^1\text{H}$ )及  $F_1$  维( $^1\text{H}$ )的谱宽均为 5 387.95 Hz, 采样数据点阵  $t_2 \times t_1 = 1\ 024 \times 512$ ;  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HMBC 和  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HSQC 谱的  $F_2$  维( $^1\text{H}$ )及  $F_1$  维( $^{13}\text{C}$ )谱宽分别为 5 387.95 和 30 303.05 Hz, 采样数据点阵  $t_2 \times t_1 = 1\ 024 \times 512$ 。

## 2 结果与讨论

### 2.1 紫外吸收光谱分析

瑞芬太尼酸样品在甲醇溶液中的紫外吸收光谱显示, 在紫外末端 204.0 nm 附近有最大吸收, 为苯环的共轭烯键  $\pi \rightarrow \pi^*$  反键轨道的跃迁产生的吸收带, 属于  $E_2$  吸收带, 同时苯环与酰胺氮原子共轭,  $E_2$  吸收带与 K 吸收带重叠; 在 254.0

nm 附近有弱的吸收峰, 是由苯环的  $\pi \rightarrow \pi^*$  跃迁产生的吸收带, 属于 B 吸收带, 是苯环的特征吸收, 说明分子中有苯环存在, 与瑞芬太尼酸的分子结构相符。

### 2.2 红外吸收光谱分析

采用溴化钾压片法制备瑞芬太尼酸样品, 进行红外光谱测试。在瑞芬太尼酸的红外吸收光谱(图 2)中, 3 500~2 400  $\text{cm}^{-1}$  区域范围有宽的吸收峰, 为分子中羧酸 O—H 的伸缩振动, 1 727.9  $\text{cm}^{-1}$  区域有强吸收峰, 为羧酸羰基 C=O 的伸缩振动, 1 233.3 和 1 200.0  $\text{cm}^{-1}$  区域附近有两个强吸收峰, 为羧酸及羧酸酯 C—O 的伸缩振动, 表明分子中含羧酸结构。1 740.4  $\text{cm}^{-1}$  区域有强吸收峰, 为羧酸酯羰基 C=O 的伸缩振动, 表明分子中含羧酸酯结构。1 649.8  $\text{cm}^{-1}$  区域有强吸收峰, 为酰胺羰基 C=O 的伸缩振动, 1 300.0  $\text{cm}^{-1}$  区域有强吸收峰, 为酰胺 C—N 的伸缩振动, 表明分子中含酰胺结构。1 170.6  $\text{cm}^{-1}$  区域有强吸收峰, 为杂环 C—N 的伸缩振动, 表明分子中含脂肪胺结构。3 019.0 和 3 000.7  $\text{cm}^{-1}$  区域有中等强度吸收峰, 为苯环 =C—H 的伸缩振动, 1 594.8, 1 491.7 和 1 472.4  $\text{cm}^{-1}$  区域有中等强度且尖的吸收峰, 为苯环骨架 C=C 的伸缩振动, 1 000~900  $\text{cm}^{-1}$  区域有多个中等强度吸收峰, 为苯环 =C—H 的面内弯曲振动, 表明分子中含苯环结构。701.9  $\text{cm}^{-1}$  区域有一个中等强度且尖锐的吸收峰, 为苯环 =C—H 的面外弯曲振动及苯环的骨架变形振动, 说明分子中存在单取代苯环结构。2 974.7  $\text{cm}^{-1}$  区域附近有多个中等强度吸收峰, 为甲基、亚甲基 C—H 的伸缩振动, 1 392.4  $\text{cm}^{-1}$  区域有强吸收峰, 为甲基 C—H 的面内弯曲振动, 表明分子中含甲基—CH<sub>3</sub>、亚甲基—CH<sub>2</sub>—基团。

上述结果表明, 分子中含有单取代苯环、甲基基团、亚甲基基团、脂肪醚键、羧酸结构、羧酸酯结构和酰胺结构, 与瑞芬太尼酸结构中的主要官能团相一致。瑞芬太尼酸的红外吸收光谱数据分析及归属见表 1。

### 2.3 MS 谱分析

瑞芬太尼酸的质谱见图 3, 正离子检测模式检测到质荷比( $m/z$ )为 362.98 的碎片离子峰, 为  $[\text{M}+\text{H}]^+$  的准分子离子峰。另外检测到质荷比( $m/z$ )为 331.02, 303.10, 259.09, 247.06, 213.96, 202.02, 158.00, 146.04, 113.02 和 101.97 等碎片离子峰。瑞芬太尼酸的分子式为  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ , 分子量为 362, 因此该检测结果与瑞芬太尼酸

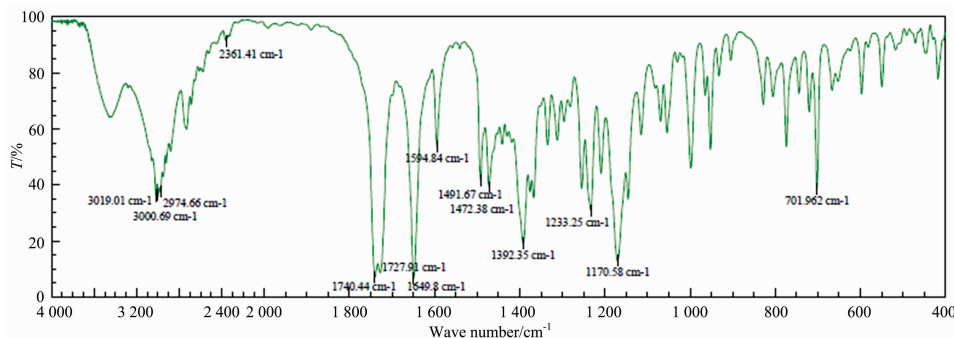


图 2 瑞芬太尼酸的红外吸收光谱

Fig. 2 Infrared absorption spectrum of remifentanyl acid

表 1 瑞芬太尼酸的红外吸收光谱主要吸收峰数据及归属

Table 1 Infrared absorption spectrum data and assignment of remifentanyl acid

Wave number/cm <sup>-1</sup>	Mode of vibration	Radical group	Intensity**
3 500~2 400	$\nu_{\text{O-H}}$	-OH	br
3 019.0, 3 000.7	$\nu_{\text{C-H}}$	$\text{>C=CH-}$	m
2 974.7	$\nu_{\text{C-H}}$	-CH <sub>2</sub> -, -CH <sub>3</sub>	m
1 740.4	$\nu_{\text{C=O}}$	$\text{>C=O(酯)}$	vs
1 727.9	$\nu_{\text{C=O}}$	$\text{>C=O(羧酸)}$	vs
1 649.8	$\nu_{\text{C=O}}$	$\text{>C=O(酰胺)}$	vs
1 594.8, 1 491.7, 1 472.4	$\nu_{\text{Ar(C=C)}}$	Ar* (C=C)	m
1 392.4	$\delta_{\text{C-H}}$	-CH <sub>2</sub> -, -CH <sub>3</sub>	s
1 300.0	$\nu_{\text{C-N}}$	-C-N-(酰胺)	s
1 233.3, 1 200.0	$\nu_{\text{C-O}}$	-C-O-	s
1 170.6	$\nu_{\text{C-N}}$	-C-N-(杂环)	s
1 000~900	$\delta_{\text{C-H}}$	Ar-H	m
701.9	$\delta_{\text{C-H}}$	Ar-H	m

\*: Ar 表示苯环; \*\*: vs, s, m 表示吸收强度, 分别为极强吸收, 强吸收, 中等强度吸收

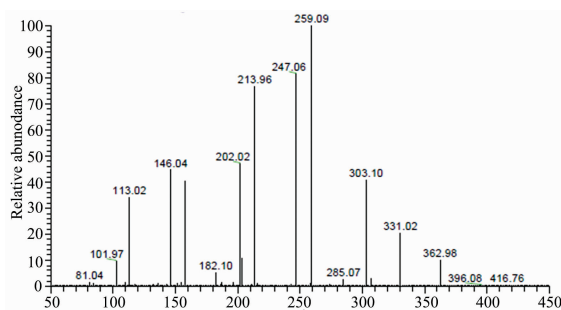


图 3 瑞芬太尼酸的质谱图

Fig. 3 MS spectrum of remifentanyl acid

的分子量一致, 且与瑞芬太尼酸的结构特征相应。根据化合物的结构, 对主要碎片离子峰进行解析, 可能的裂解途径见图 4。

#### 2.4 NMR 谱图分析

瑞芬太尼酸化合物的<sup>1</sup>H NMR 谱(图 5)显示有 12 组质子信号, 与 26 个质子相对应。<sup>13</sup>C-NMR 谱和 DEPT 谱(图 6)显示, 除去溶剂峰( $\delta_{\text{C}}$  39.00~40.00), 共有 15 组碳核信号, 与 19 个碳核相对应, 其结构中含 2 个伯碳( $\delta_{\text{C}}$  8.9,  $\delta_{\text{C}}$  52.3), 5 个仲碳( $\delta_{\text{C}}$  28.2,  $\delta_{\text{C}}$  28.5,  $\delta_{\text{C}}$  29.7,  $\delta_{\text{C}}$  48.5,  $\delta_{\text{C}}$  50.8), 3 个叔碳( $\delta_{\text{C}}$  128.9,  $\delta_{\text{C}}$  129.5,  $\delta_{\text{C}}$  130.4), 5 个季碳( $\delta_{\text{C}}$  59.8,  $\delta_{\text{C}}$  171.2,  $\delta_{\text{C}}$  172.3,  $\delta_{\text{C}}$  173.3,  $\delta_{\text{C}}$  138.2)。综合<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY 谱(图 7)、<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC 谱[图 8(a,b,c,d)]和<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC 谱[图 9(a,b,c,d)], 分析如下:

在 COSY 谱中,  $\delta_{\text{H}}$  7.40 (1H, m) 与  $\delta_{\text{H}}$  7.46~7.48 (2H, m),  $\delta_{\text{H}}$  7.49~7.53 (2H, m) 顺次偶合相关, 因此  $\delta_{\text{H}}$  7.40

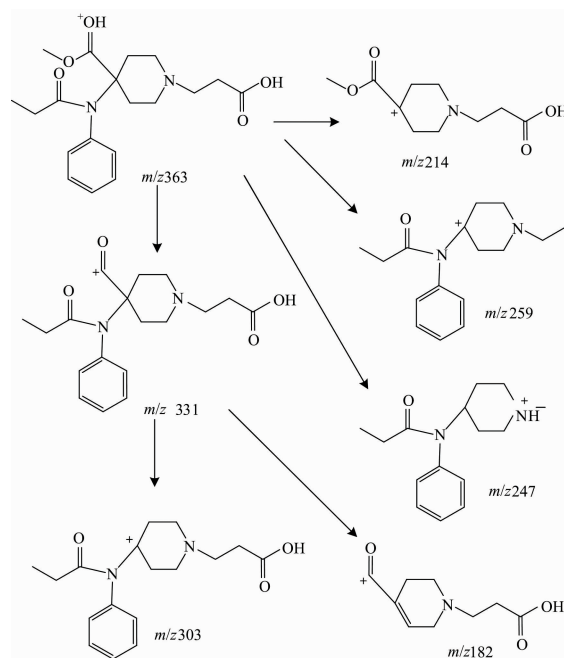


图 4 瑞芬太尼酸的质谱裂解方式

Fig. 4 Mass fragmentation mechanism of remifentanyl acid

(1H, m) 被归属为 H-3。在 HSQC 谱中,  $\delta_{\text{C}}$  130.4 与 H-3 相关, 被归属为 C-3。在 HMBC 谱中,  $\delta_{\text{H}}$  7.46~7.48 (2H, m) 与 C-3 远程相关, 被归属为 H-2 和 H-4。在 HSQC 谱中,  $\delta_{\text{C}}$  128.9 与 H-2, H-4 相关, 被归属为 C-2 和 C-4。在 HMBC 谱中,  $\delta_{\text{H}}$  7.49~7.53 (2H, m) 与 C-2、 $\delta_{\text{C}}$  138.2 远程相关, 被归属为 H-1 和 H-5。在 HSQC 谱中,  $\delta_{\text{C}}$  129.5 与 H-1, H-5 相关, 被归属为 C-1 和 C-5。DEPT 谱和<sup>13</sup>C-NMR 谱显示,  $\delta_{\text{C}}$  138.2 为季碳, 因此被归属为 C-6。

在 COSY 谱中,  $\delta_{\text{H}}$  3.72~3.76 (3H, s) 没有相关信号峰, 被归属为 H-19。在 HSQC 谱中,  $\delta_{\text{C}}$  52.3 与 H-19 相关, 被归属为 C-19。在 HMBC 谱中, H-19 与  $\delta_{\text{C}}$  172.3 远程相关; DEPT 谱和<sup>13</sup>C-NMR 谱显示,  $\delta_{\text{C}}$  172.3 为季碳, 因此  $\delta_{\text{C}}$  172.3 为 C-18。

在 COSY 谱中[图 7(a,b,c)],  $\delta_{\text{H}}$  0.82~0.85 (3H, t) 与  $\delta_{\text{H}}$  1.79~1.83 (2H, q) 偶合相关, 因此  $\delta_{\text{H}}$  0.82~0.85 (3H, t) 被归属为 H-9,  $\delta_{\text{H}}$  1.79~1.83 (2H, q) 被归属为 H-8。在 HSQC 谱中,  $\delta_{\text{C}}$  8.9 和  $\delta_{\text{C}}$  28.2 分别与 H-9、H-8 相关, 因此分别被归属为 C-9 和 C-8。在 HMBC 谱中, H-9 与 C-8,  $\delta_{\text{C}}$  173.3 远程相关, H-8 与 C-9,  $\delta_{\text{C}}$  173.3 远程相关; DEPT 谱和<sup>13</sup>C-NMR 谱显示,  $\delta_{\text{C}}$  173.3 为季碳, 因此  $\delta_{\text{C}}$  173.3 被归属为 C-7。

在 COSY 谱中,  $\delta_{\text{H}}$  2.78~2.81 (2H, t) 与  $\delta_{\text{H}}$  3.17~3.19 (2H, t) 偶合相关。在 HMBC 谱中,  $\delta_{\text{H}}$  2.78~2.81 (2H, t) 与  $\delta_{\text{C}}$  50.8,  $\delta_{\text{C}}$  171.2 远程相关,  $\delta_{\text{H}}$  3.17~3.19 (2H, t) 与  $\delta_{\text{C}}$  28.5,  $\delta_{\text{C}}$  48.5 和  $\delta_{\text{C}}$  171.2 远程相关。因此  $\delta_{\text{H}}$  3.17~3.19 (2H, t) 更靠近电负性大的氮原子, 被归属为 H-15;  $\delta_{\text{H}}$  2.78~2.81 (2H, t) 远离氮原子, 被归属为 H-16。在 HSQC 谱中,  $\delta_{\text{C}}$  50.8 和  $\delta_{\text{C}}$  28.5 分别与 H-15, H-16 相关, 因此分别被

归属为 C-15 和 C-16。DEPT 谱和<sup>13</sup>C-NMR 谱显示,  $\delta_c$  171.2 为季碳, 因此  $\delta_c$  171.2 被归属为 C-17。  $\delta_H$  11.99 为羧酸质子信号。

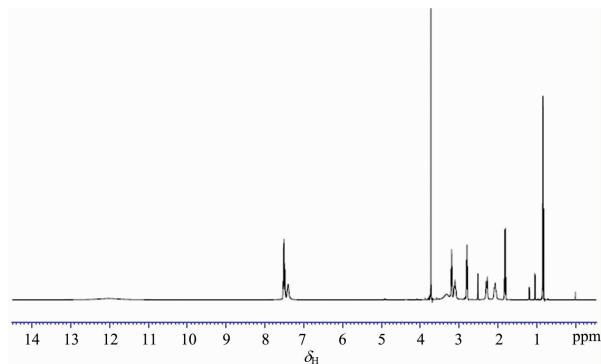


图 5 瑞芬太尼酸的<sup>1</sup>H-NMR 图

Fig. 5 <sup>1</sup>H NMR spectra of remifentanyl acid

在 COSY 谱[图 7(a,b,c)]中,  $\delta_H$  2.07~2.09 (2H, m),  $\delta_H$  2.27~2.30 (2H, m),  $\delta_H$  3.10~3.12 (2H, m),  $\delta_H$  3.20~3.32 (2H, m) 顺次偶合相关。在 HMBC 谱中,  $\delta_H$  3.10~3.12 (2H, m),  $\delta_H$  3.20~3.32 (2H, m) 与  $\delta_c$  50.8 远程相关,  $\delta_H$  2.07~2.09 (2H, m),  $\delta_H$  2.27~2.30 (2H, m) 没有相关信号峰, 因此  $\delta_H$  3.10~3.12 (2H, m),  $\delta_H$  3.20~3.32 (2H, m) 被归属为 H-12 和 H-13。因为瑞芬太尼酸的六氢哌啶环结构上的同碳质子不等价且相互偶合相关, 是由横键及竖键

质子所受的屏蔽效应的差异所致, 且横键质子的化学位移均大于竖键质子的化学位移, 因此  $\delta_H$  3.10~3.12 (2H, m) 被归属为 H-12 $\alpha$  和 H-13 $\alpha$ ,  $\delta_H$  3.20~3.32 (2H, m) 被归属为 H-12 $\beta$  和 H-13 $\beta$ 。在 HSQC 谱中[见图 8(a,b,c,d)],  $\delta_c$  48.5 与 H-12, H-13 相关, 被归属为 C-12 和 C-13。同理,  $\delta_H$  2.07~2.09 (2H, m) 被归属为 H-11 $\alpha$  和 H-14 $\alpha$ ,  $\delta_H$  2.27~2.30 (2H, m) 被归属为 H-11 $\beta$  和 H-14 $\beta$ 。在 HSQC 谱中,  $\delta_c$  29.7 与 H-11, H-14 相关, 被归属为 C-11 和 C-14。DEPT 谱和<sup>13</sup>C-NMR 谱显示,  $\delta_c$  59.8 为季碳, 因此  $\delta_c$  59.8 为 C-10。

具体的<sup>1</sup>H NMR 和<sup>13</sup>C NMR 数据及归属见表 2, 均与瑞芬太尼酸的结构一致。

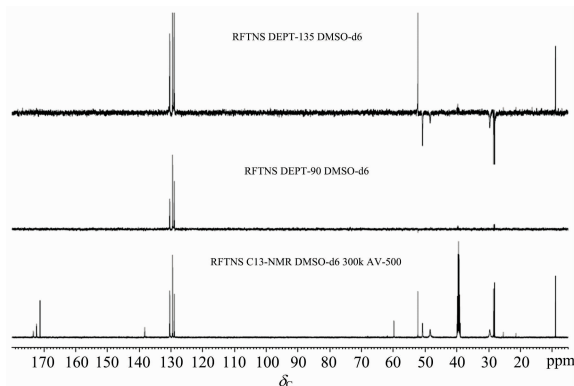


图 6 瑞芬太尼酸的<sup>13</sup>C-NMR 图和 DEPT 图

Fig. 6 <sup>13</sup>C NMR and DEPT spectra of remifentanyl acid

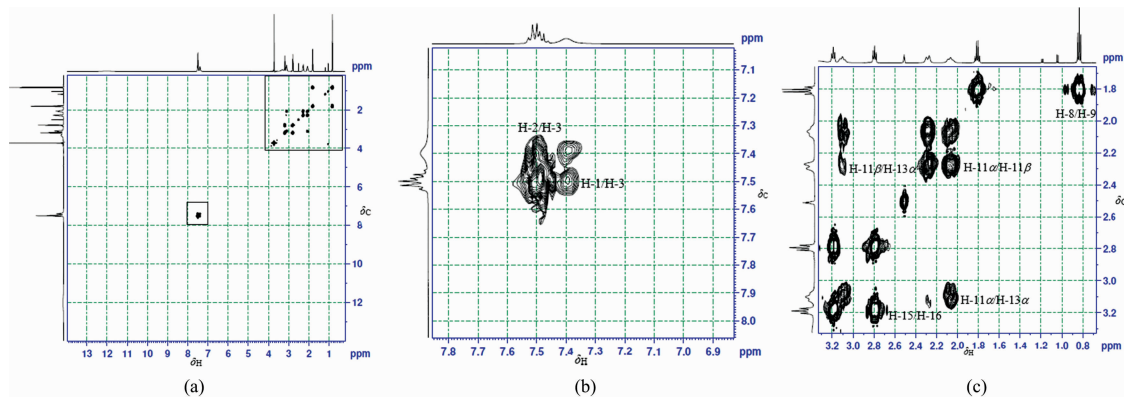
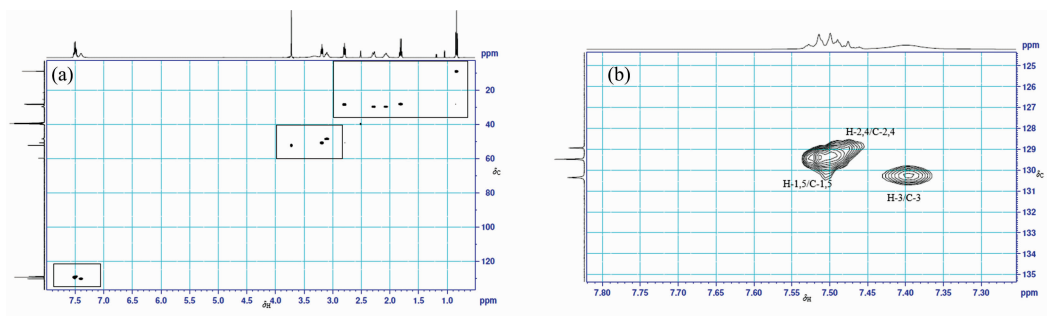


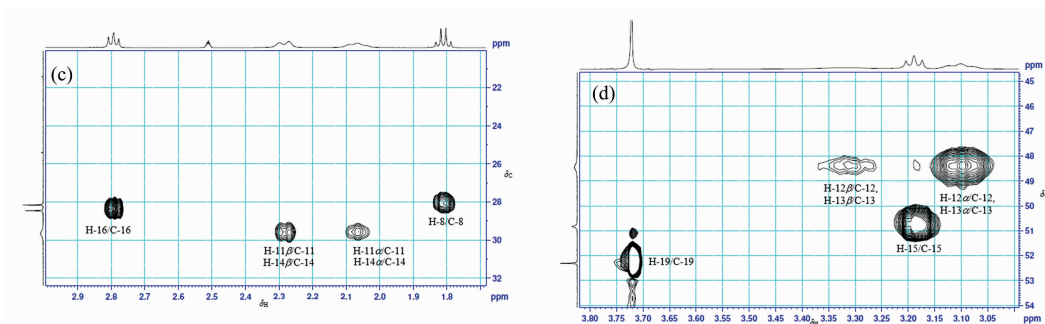
图 7 瑞芬太尼酸的<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY 图

(a) 全谱; (b) 和 (c) 为 (a) 部分放大图

Fig. 7 <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY spectra of remifentanyl acid

(a): Full spectrum; (b), (c): Local amplified spectra of (a)

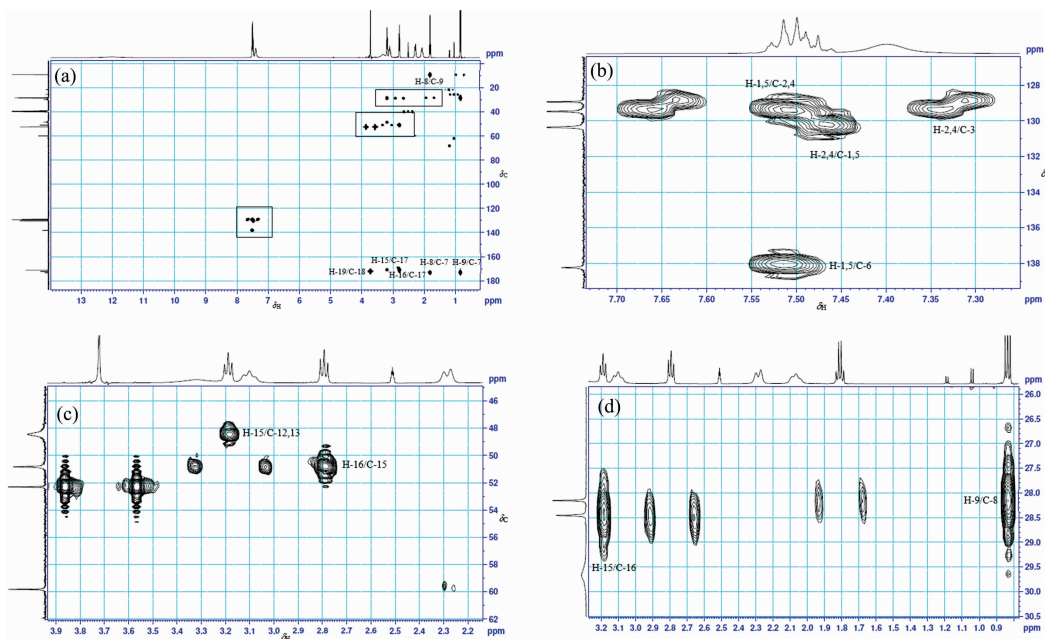


图 8 瑞芬太尼酸的 $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC 图

(a) 全谱; (b)–(d) 为(a)部分放大图

Fig. 8  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC spectra of remifentanyl acid

(a): Full spectrum; (b)–(d): Local amplified spectra of (a)

图 9 瑞芬太尼酸的 $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC 图

(a): 全谱; (b), (c), (d) 为(a)部分放大图

Fig. 9  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC spectra of remifentanyl acid

(a): Full spectrum; (b), (c), (d): Local amplified spectra of (a)

表 2 瑞芬太尼酸  $^1\text{H}$ -NMR 和  $^{13}\text{C}$ -NMR 归属 (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)Table 2  $^1\text{H}$ -NMR and  $^{13}\text{C}$ -NMR data of remifentanyl acid (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)

Position	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	HSQC	$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY	HMBC
1, 5	129.5	7.49~7.53 (2H, m)	+	H-2, H-3, H-4	H-2, H-4
2, 4	128.9	7.46~7.48 (2H, m)	+	H-1, H-3, H-5	H-1, H-5
3	130.4	7.40 (1H, m)	+	H-1, H-2, H-4, H-5	H-2, H-4
6	138.2	/	/	/	H-1, H-5
7	173.3	/	/	/	H-8, H-9
8	28.2	1.79~1.83 (2H, q)	+	H-9	H-9
9	8.9	0.82~0.85 (3H, t)	+	H-8	H-8
10	59.8	/	/	/	H-12, H-13
11	29.7	2.07~2.09 (2H, m, H-11 $\alpha$ ) 2.27~2.30 (2H, m, H-11 $\beta$ )	+	H-12, H-13	H-12, H-13

续表 2

12	48.5	3.10~3.12 (2H, m, H-12 $\alpha$ ) 3.20~3.32 (2H, m, H-12 $\alpha$ )	+	H-11, H-14	H-11, H-14, H-15
13	48.5	3.10~3.12 (2H, m, H-13 $\alpha$ ) 3.20~3.32 (2H, m, H-13 $\beta$ )	+	H-11, H-14	H-11, H-14, H-15
14	29.7	2.07~2.09 (2H, m, H-14 $\alpha$ ) 2.27~2.30 (2H, m, H-14 $\beta$ )	+	H-12, H-13	H-12, H-13
15	50.8	3.17~3.19 (2H, t)	+	H-16	H-16
16	28.5	2.78~2.81 (2H, t)	+	H-15	H-15
17	171.2	/	/	/	H-15, H-16
18	172.3	/	/	/	H-19
19	52.3	3.72~3.76 (3H, s)	+	/	/

### 3 结 论

通过红外吸收光谱(IR)、紫外吸收光谱(UV)、核磁共振(NMR)(包括 $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC 和 DEPT)谱、质谱(MS)谱图测定和

解析,对瑞芬太尼酸的化学结构进行了全面的分析和确证。其中,通过紫外吸收光谱显示瑞芬太尼酸的特征官能团,红外吸收光谱显示其各个基团的特征吸收峰,质谱显示其分子量,最后通过核磁共振谱的测定和解析,对瑞芬太尼酸的全部 $^1\text{H}$ -NMR 和 $^{13}\text{C}$ -NMR 信号进行归属,从而确证了瑞芬太尼酸的分子结构。

### References

- [1] WANG Qiang, BAO Fang, LIU Li-jun, et al(王 强, 鲍 方, 刘礼军, 等). Journal of Clinical Anesthesiology(临床麻醉学杂志), 2014, 30(12): 1156.
- [2] WANG Wei, YANG Wan-jie(王 伟, 杨万杰). Journal of Clinical Anesthesiology(临床麻醉学杂志), 2015, 31(9): 926.
- [3] CHEN Ren-jun, SHEN Xue-yong, NI Hui, et al(陈仁军, 沈学用, 倪 辉, 等). Chinese Journal of General Surgery(中国普通外科杂志), 2018, 27(8): 1041.
- [4] ZHOU Shao-dan, LU Hong-wen, MIAO Li-yan, et al(周少丹, 卢红文, 缪丽燕, 等). West China Journal of Pharmaceutical Sciences(华西药理学杂志), 2009, 24(2): 201.
- [5] BI Xiao-ling, YOU Qi-dong, LI Yu-yan, et al(毕小玲, 尤启冬, 李玉艳, 等). Chinese Journal of Medicinal Chemistry(中国药物化学杂志), 2002, 12(6): 354.
- [6] CUI Wen-tao, CHEN Zheng-wei, LI Guo-zheng(崔文涛, 陈政伟, 李国政). Chinese Journal of Clinical Pharmacology(中国临床药理学杂志), 2017, 33(11): 1029.
- [7] PAN Zhen-guo, DONG Yun-jie, WANG Ming-yi(潘振国, 董云洁, 王明义). Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment(中华肿瘤防治杂志), 2016, 23(S1): 168.
- [8] MA Chun-hua, CAO Jun-han, YANG Zheng, et al(马春华, 曹俊涵, 杨 争, 等). Chinese Journal of Antibiotics(中国抗生素杂志), 2014, 39(5): S3.
- [9] YANG Zheng, RONG Xiao-juan, CAO Jun-han, et al(杨 争, 戎晓娟, 曹俊涵, 等). China Measurement & Test(中国测试), 2014, 40(4): 56.
- [10] BI Xiao-ling, YOU Qi-dong, CHEN Li(毕小玲, 尤启冬, 陈 莉). Progress in Pharmaceutical Sciences(药学进展), 2003, 27(6): 360.

## Spectral Analysis and Structural Identification of Remifentanil Acid

ZHANG Nan, ZHUANG Ling-hua

College of Chemistry and Molecular Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China

**Abstract** Remifentanil is a new, ideal, narcotic analgesic commonly used in surgery, which has the advantages of rapid effect, short half-life, easy to control, quick recovery after the operation etc. After entering the human body, remifentanil is mainly metabolized by the kidneys. Then remifentanil acid is formed after de-esterification metabolism. Therefore, it is necessary to study the structure of remifentanil and its metabolite remifentanil acid. At present, only the structure of the prototype drug has been studied, but the structure of its metabolite remifentanil acid has not been reported. Methods For the first time, this study established ultraviolet spectra, infrared spectra, nuclear magnetic resonance (NMR) spectra (i. e.,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$

COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC and DEPT) and mass spectra for the chemical structure identification of remifentanil acid. The ultraviolet spectrum showed the aromatic structure and the information of the conjugated system of remifentanil acid. The maximum absorption in the vicinity of the ultraviolet end and 254.0 nm respectively corresponded to the  $E_2$  and B bands of the substance, which showed the presence of the benzene ring characteristic structure in the molecule. The infrared spectrum test was performed by preparing the remifentanil acid samples by the potassium bromide tablet method. The infrared spectrum was used to analyze the peaks of the functional group vibrations of remifentanil acid. All the  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shift signals of the compound were assigned rationally by NMR spectroscopy (including  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC and DEPT). Mass spectra were performed by positive electrospray ionization, and the mass-to-charge ratio ( $m/z$ ) was 362.98, 331.02, 303.10, 259.09 and so on, which was consistent with the molecular weight of remifentanil acid and corresponding to the structural characteristics of remifentanil acid. The results showed that the above analytical data of a variety of spectral techniques coincided with the structure of remifentanil acid. Spectral analytical data is shown to be consistent with the structure of remifentanil acid, which can be used in the study of the structure of remifentanil acid and provide a reference for the study of its quality and purity.

**Keywords** Remifentanil acid; Ultraviolet spectra; Infrared spectroscopy; Nuclear magnetic resonance; Assignment; Mass spectrometry; Structure identification

(Received Jun. 25, 2019; accepted Oct. 17, 2019)

## 关于《光谱学与光谱分析》调整审稿费收费标准的通知

尊敬的《光谱学与光谱分析》广大作者、读者：我刊自 2018 年 7 月 1 日以后登记的稿件向投稿作者收取审稿费 200 元/篇，在您投稿之前，为免受经济损失，请您必须考虑：

1. 没有创新的一般性稿件，请您不要投稿。
2. 没有国家级基金资助的稿件，请您不要投稿。
3. 不是光谱专业的稿件，请您不要投稿。
4. 与其他文章重合率超过 10% 的稿件，请您不要投稿。

所投稿件经初审通过后，作者会收到缴纳审稿费的通知。请作者及时从我刊网站(<http://www.gpxygpfx.com>)查询稿件是否处于交审稿费状态，在收到通知后，请及时缴纳审稿费；如在 10 天之内没有收到您的审稿费，被视为自动放弃，我刊不再受理。交费后我刊开据增值税电子普通发票，并传至作者提供的电子邮箱，作者可自行打印。

联系电话：010-62181070, 62182998

电子邮箱：chngpxygpfx@vip.sina.com

感谢您多年来对《光谱学与光谱分析》的支持和厚爱！

《光谱学与光谱分析》期刊社

2018 年 6 月 30 日